

## Direkte sikkerhedsinformation (DHPC) til læger og andre sundhedsprofessionelle

### Levact (bendamustin)

#### Øget dødelighed observeret i nylige kliniske forsøg med bendamustin

Kære sundhedsperson

Efter aftale med Lægemiddelstyrelsen vil Astellas hermed gerne informere dig, om nye vigtige sikkerhedsoplysninger vedrørende Levact (bendamustin; fås også som generika).

#### Resumé

• Der er observeret **øget dødelighed** i nylige kliniske forsøg, hvor bendamustin blev givet i **ikke-godkendte kombinationsbehandlinger eller til ikke godkendte indikationer**. Fatal toksicitet skyldtes hovedsageligt (opportunistiske) infektioner, men der er også rapporteret om fatal toksicitet relateret til hjerte, nervesystem og luftveje.

Baseret på data registreret efter markedsføring skal ordinerende læger være opmærksomme på følgende vigtige aspekter af sikkerhedsprofilen:

- **Alvorlige og fatale infektioner** er set ved brug af bendamustin, herunder bakterielle (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infektioner som f.eks. *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV).
- **Reaktivering af hepatitis B** hos patienter, der er kroniske bærere af denne virus, er også set. I nogle tilfælde resulterede dette i akut leversvigt eller dødsfald.
- **Behandling med bendamustin kan forårsage langvarig lymfocytopeni (< 600 celler/ $\mu$ l) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælper celler) (< 200 celler/ $\mu$ l) som kan vare ved i mindst 7-9 måneder efter afsluttet behandling, især når bendamustin kombineres med rituximab. Patienter med lymfopeni og lave værdier af CD4-positive T-celler efter behandling med bendamustin er mere modtagelige over for (opportunistiske) infektioner.**
- Produktresuméet er under revision, og advarslerne vedrørende (opportunistiske) infektioner vil blive opdateret.

#### Baggrund for de sikkerhedsmæssige overvejelser

Bendamustin er indikeret til:

- Primærbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) til patienter, hvor fludarabin kombinationsbehandling ikke er hensigtsmæssig.
- Indolent non-Hodgkin-lymfom som monoterapi til patienter, hvis sygdom har udviklet sig under eller inden for 6 måneder efter behandling med rituximab, eller en behandling som indeholder rituximab.
- Primærbehandling af multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progression eller stadium III) i kombination med prednison til patienter over 65 år, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation, og som har klinisk neuropati på diagnosetidspunktet, hvilket udelukker behandling med thalidomid eller bortezomib.

Der er i nylige kliniske forsøg observeret en **øget dødelighed**, efter at bendamustin er blevet brugt i **ikke-godkendte kombinationsbehandlinger eller til ikke godkendte indikationer**. Fatale toksiciteter

skyldtes hovedsageligt infektioner, men der blev også rapporteret om fatale toksiciteter relateret til hjertet, nervesystemet og luftvejene.

Nærmere bestemt blev bendamustin associeret med øget dødelighed og en ufavorabel sikkerhedsprofil, når det blev givet som førstelinjebehandling for indolent non-Hodgkin-lymfom (NHL) eller mantelcellelymfom (MCL) i kombination med rituximab – sammenlignet med standard rituximab-kemoterapi (rituximab plus cyclofosfamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP) eller rituximab plus cyclofosfamid, vincristin og prednison (R-CVP)) – (BRIGHT-studiet). I et nyligt klinisk forsøg, der undersøgte virkningen og sikkerheden af kombinationen af bendamustin og obinutuzumab eller rituximab, hos patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom, blev der ligeledes fundet en høje forekomst af dødsfald: 5,6 % (19 patienter) for obinutuzumab/bendamustin og 4,4 % (15 patienter) for rituximab/bendamustin versus 1,6-2 % for cyclofosfamid/doxorubicin/vincristin/prednison (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyclofosfamid/vincristin/prednison (CVP)-rituximab og CVP-obinutuzumab (GALLIUM-studiet). Desuden blev der sidste år rapporteret om øget dødelighed i kliniske forsøg, der undersøgte behandlingen af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og indolent NHL, hvor kombinationen af bendamustin, rituximab og idelalisib blev brugt *off-label*.

Ydermere har en nylig sikkerhedsanalyse af post-marketing data vist en tendens til øget forekomst af opportunistiske infektioner efter behandling med bendamustin. Gennemgangen viste også en risiko for lymfocytopeni (< 600 celler/ $\mu$ l) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælperceller) (< 200 celler/ $\mu$ l), især når bendamustin gives i kombination med rituximab.

Der blev i sikkerhedsgennemgangen identificeret i alt 245 tilfælde af cytomegalo-virusinfektion (CMV) (5 % med fatal udgang), 206 tilfælde af varicella zoster-virusinfektion (VZV) (1 % med fatal udgang), 79 tilfælde af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) (42 % med fatal udgang) og 42 tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV) (18 % med fatal udgang). Størstedelen af tilfældene blev vurderet som værende relateret til bendamustin-behandlingen, og et betydeligt antal kom sig, efter at bendamustin blev seponeret og/eller korrigerende medicin blev givet. Desuden tyder nylige data på en højere forekomst af opportunistiske infektioner sammenlignet med tidligere data og en betydeligt højere forekomst sammenlignet med baggrundsforekomsten i denne population. I en samlet analyse af historiske data fra forsøg med bendamustin som enkeltstofsbehandling (n = 564) var forekomsten af VZV, PJP og CMV henholdsvis 4,1 % (interval 2-15 %), 0,4 % (interval 0-2 %) og 0,9 % (interval 0-5 %), med ét rapporteret dødsfald grundet reaktivering af CMV.

Både forekomsten og udfaldet af infektioner synes at variere meget og være afhængigt af de kliniske omgivelser. Høje forekomster af (opportunistiske) infektioner kan være forbundet med lymfocytopeni og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælpercelle). Lymfocytopeni (< 600 celler/ $\mu$ l) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælperceller) (< 200 celler/ $\mu$ l) i mindst 7-9 måneder efter afsluttet behandling med bendamustin er rapporteret hos en betydelig andel af patienterne, især når bendamustin gives i kombination med rituximab.

Produktresuméet er derfor under revision, og advarslerne vedrørende (opportunistiske) infektioner bliver opdateret.

### Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersonale mindes om fortsat at indberette formodede bivirkninger, der menes at være forbundet med dette produkt, i overensstemmelse med det nationale spontane indberetningssystem.

Alle formodede bivirkninger, der er forbundet med Levact, skal indberettes i overensstemmelse med det nationale indberetningssystem. Formodede bivirkninger kan indberettes via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**Formodede bivirkninger ved Levact kan også indberettes direkte til Astellas pr. e-mail eller telefon:  
bijwerkingen@astellas.com, Tel: 0031 71 545 5991**

**Med venlig hilsen**

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'R. Nies', written over the printed name.

**Ralph Nies, MD, MBA**

**EU Qualified Person for Pharmacovigilancefax til det lokale Astellas-selskab**